



Organisation des Nations Unies
pour l'alimentation
et l'agriculture



Organisation
mondiale de la Santé

**CODEX
ALIMENTARIUS**
NORMES ALIMENTAIRES INTERNATIONALES

DIRECTIVE DU
CODEX ALIMENTARIUS

DIRECTIVES POUR LE SUIVI DE LA PURETÉ ET DE LA STABILITÉ DES MATÉRIAUX DE RÉFÉRENCE DE PESTICIDES ET DES SOLUTIONS MÈRES APPARENTÉES PENDANT UN STOCKAGE PROLONGÉ CXG 106-2025



ADOPTÉE EN 2025

CXG 106-2025

Historique de la Norme

Adoptée en 2025.

.

1 Préface

Les résidus de pesticides dans les cultures agricoles et les denrées alimentaires sont devenus une préoccupation mondiale en matière de sécurité sanitaire des aliments et de commerce, ce qui a conduit à l'application de réglementations strictes en matière de pesticides. Plus de 1200 pesticides sont disponibles dans le monde pour lutter contre les ravageurs des différentes cultures agricoles et denrées alimentaires. L'analyse des pesticides à l'état de traces dans la chaîne alimentaire nécessite l'utilisation de matériaux de référence (MR) spécifiques d'une pureté chimique connue, fabriqués par les producteurs de matériaux de référence (PMR), afin de garantir la fiabilité des résultats des tests. La détermination précise des résidus de pesticides dans les cultures agricoles et les denrées alimentaires est importante pour le contrôle de la sécurité sanitaire des aliments et la fixation des limites maximales de résidus (LMR) de pesticides, ce qui permet de surmonter les obstacles commerciaux qui y sont liés. Des MR d'une pureté spécifiée sont également nécessaires pour une analyse qualitative et quantitative précise des ingrédients actifs des pesticides dans les produits techniques, les formulations et les solutions étalons.

La durée de conservation restreinte, la diminution de la pureté et le coût récurrent élevé des MR constituent des obstacles majeurs à la réalisation d'analyses régulières des résidus de pesticides. Ces problèmes sont amplifiés pour l'analyse des résidus de plusieurs pesticides par les laboratoires d'essai des pays en développement, car ils doivent consacrer une grande partie de leurs fonds à l'achat fréquent de MR coûteux. En outre, l'utilisation des MR est limitée par les dates limites spécifiées par les PMR dans le document relatif au matériel de référence (par exemple, le certificat d'analyse ou la fiche d'information sur le produit), qui indique la valeur de pureté, la date limite et l'incertitude de mesure des MR conformément à la norme ISO 3340¹. Souvent, les laboratoires ne peuvent pas se permettre d'acheter fréquemment des MR coûteux pour leur travail de contrôle des résidus de pesticides.

En outre, en raison des contraintes de la chaîne d'approvisionnement, certains laboratoires peuvent recevoir des MR proches de leur date limite, comme indiqué dans le document relatif au matériau de référence. Dans de telles situations, les laboratoires sont contraints d'acheter de nouveaux étalons et de préparer de nouvelles solutions de stock plus fréquemment que nécessaire. Cela entraîne une énorme somme de travail et une augmentation des coûts pour le laboratoire. En outre, l'expédition des matériaux de référence par les fournisseurs aux laboratoires augmente le temps d'acquisition (de quelques semaines à plusieurs mois), ce qui crée des obstacles au maintien des programmes de contrôle des résidus de pesticides.

De nombreux MR restent stables même après les dates limites indiquées dans le document relatif au matériau de référence, sans modification significative de leur pureté. Certaines études ont également indiqué que si les MR sont stockés dans de meilleures conditions que celles recommandées par le fabricant, à condition que ces conditions ne contredisent pas celles indiquées par le PMR dans le document du matériel de référence, les MR sont stables pendant beaucoup plus longtemps que les dates limites indiquées par les PMR. Ces MR peuvent techniquement être autorisés à être utilisés au-delà de leur date limite si des contrôles en laboratoire sont en place pour démontrer qu'ils sont stables et qu'ils continuent à satisfaire aux exigences de pureté. Cependant, l'absence de procédures d'orientation pour le suivi de la stabilité et de la pureté des MR empêche leur utilisation au-delà des dates limites dans le cadre du système de qualité des laboratoires ISO/IEC 17025².

Ce document représente une étape cruciale dans l'élaboration d'orientations globales harmonisées permettant aux laboratoires de contrôler la stabilité et la pureté des résidus de pesticides et de leurs solutions de stock pendant un stockage prolongé. Le document vise à guider les laboratoires dans le suivi de la stabilité et de la pureté des MR en vue de leur utilisation éventuelle au-delà de leur date limite et de l'utilisation continue des solutions mères qui conservent leur stabilité et leur pureté.

2 Champ d'application et objectif

L'objectif de ce document est de fournir un cadre qui aiderait les laboratoires à assurer le suivi de la stabilité et la pureté des matériaux de référence (MR) des pesticides pendant un stockage prolongé et à identifier les MR périmés, comme indiqué dans le document relatif au matériau de référence des PMR, mais dont la stabilité et la pureté ont été démontrées par des protocoles analytiques robustes, de sorte que ces matériaux qui conservent leur pureté conformément au document relatif au matériau de référence, même après la date de péremption, puissent continuer à être utilisés comme MR valides. Un autre aspect du cadre proposé consiste à contrôler la stabilité des solutions de base utilisées pour l'analyse des résidus de pesticides, de sorte que les solutions dont la validité a été démontrée puissent être utilisées pour une détermination précise et fiable des niveaux de résidus de pesticides.

Le présent document s'applique aux étalons de pesticides de pureté connue spécifiés par une PMR, y compris les étalons individuels, les solutions mères d'étalons individuels et les solutions étalons mixtes de pesticides achetées auprès des PMR ou préparées par les laboratoires à partir des étalons individuels achetés par les laboratoires auprès des PMR.

Ces directives peuvent permettre aux laboratoires d'analyse des résidus de pesticides et aux laboratoires de contrôle de la qualité des pesticides de surmonter les contraintes liées aux courtes périodes de péremption des MR indiquées dans les documents du PMR et de les utiliser au-delà de leur date de péremption, comme l'indiquent les PMR. Après les dates limites des PMR, les MR conservant la pureté spécifiée dans le document relatif au matériau de référence peuvent être utilisés comme MR ou comme matériaux de contrôle de la qualité (MCQ) pour l'analyse des pesticides, à condition que ces MR soient stockés dans des conditions souhaitables (basse température et obscurité). Les MR qui ne restent pas stables et ne présentent pas une pureté acceptable au cours d'un stockage prolongé ne doivent pas être utilisés par les laboratoires pour l'analyse des résidus de pesticides/à des fins quantitatives, car des résultats précis risquent de ne pas être obtenus.

Les directives couvrent les conditions de stockage qui doivent être maintenues et les mesures quantitatives qui doivent être effectuées pour contrôler la stabilité et la pureté des MR et de leurs solutions mères avant et après leur période de péremption.

3 Critères généraux

L'analyse sera effectuée dans des laboratoires conformes aux critères généraux applicables aux laboratoires d'essai définis dans la norme ISO/IEC 17025², avec le champ d'application correspondant à la mesure concernée.

Les MR doivent être obtenus auprès d'un PMR accrédité conformément à la norme ISO 17034³ afin de garantir la traçabilité des analyses ou auprès d'un institut national de métrologie reconnu par ses pairs ou désigné par les pays.

La stabilité des solutions étalons mixtes de pesticides qui peuvent être évaluées dans le cadre des présentes directives comprend les solutions étalons mixtes de pesticides achetées auprès de la PMR ainsi que les solutions étalons mixtes de pesticides préparées par les laboratoires de résidus de pesticides à l'aide de MR achetés auprès de PMR, qui peuvent certifier la pureté et la stabilité de chacun des composants individuels.

Pour garantir la traçabilité métrologique, les balances analytiques utilisées doivent être étalonnées avec des poids traçables aux normes nationales/internationales.

Pour les mesures volumétriques, il convient d'utiliser de la verrerie calibrée de classe A ou des pipettes électroniques/automatiques appropriées traçables aux normes nationales/internationales.

L'instrumentation utilisée dans les tests de pureté doit avoir une sensibilité/spécificité comparable ou supérieure à celle utilisée dans le document relatif au matériau de référence du MR.

Selon le document relatif au matériau de référence, l'équipement utilisé pour le stockage et le suivi des matières premières doit être traçable aux normes nationales/internationales.

La norme ISO 33405⁴ peut être utilisée pour évaluer la durée de conservation d'un MR.

Pour garantir la validité des protocoles d'essai de stabilité et de pureté décrits ci-dessous, des relevés gravimétriques doivent être effectués pour les MR (ouvertes ou non), solides et liquides, et leurs solutions mères respectives pendant le stockage, avant et après utilisation à chaque fois. Avant d'enregistrer le poids, le récipient doit atteindre la température ambiante et être essuyé pour éliminer toute humidité adhérente. L'exposition des MR et des solutions mères aux températures ambiantes et à la lumière doit être aussi brève qu'il est absolument nécessaire, en limitant la durée de la manipulation.

Les conditions de stockage (par exemple, température et humidité) ainsi que la date d'utilisation des MR et de leurs solutions mères doivent être consignées. La température à laquelle les MR et leurs solutions mères sont ouverts pour utilisation doit également être enregistrée. Les laboratoires doivent conserver des enregistreurs de données et des cartes de contrôle afin de documenter et d'évaluer les performances des équipements de stockage au fil du temps.

4 Conditions de stockage recommandées pour les matériels de référence des pesticides et leurs solutions mères

Les conditions de stockage des MR sont spécifiées par les PMR dans les documents relatifs aux matériaux de référence, car les MR sont susceptibles de se dégrader à des températures élevées et dans d'autres conditions environnementales défavorables. Les conditions environnementales (température et humidité, le cas échéant) doivent être enregistrées, surveillées et contrôlées par le laboratoire.

Si un laboratoire conserve les MR dans des conditions de stockage plus protectrices que celles recommandées par les PMR (c'est-à-dire une température inférieure à celle recommandée sans exposition à la lumière et à l'humidité, la durée de la manipulation, la fréquence d'utilisation, etc.), le taux de dégradation des MR est considérablement réduit tant que ces conditions ne contredisent pas celles indiquées dans le document du matériau de référence par le PMR. Dans ces conditions, la date limite recommandée par les PMR peut être prolongée, selon le cas, pour un MR par une date permettant un stockage allant jusqu'à 10 ans ou aussi longtemps que la pureté mentionnée dans le document du matériau de référence reste correcte ($\leq \pm 10\%$) (SANTE, 2024)⁵. Une autre étude a révélé la stabilité des étalons de référence de pesticides jusqu'à 15 ans ou des solutions en stock jusqu'à 10 ans.

Pour éviter toute contamination croisée ou dégradation des étalons de référence, les flacons peuvent être placés dans un tube à bouchon hermétique/une pochette scellée (en polypropylène approprié ou en matériau plastique de haute qualité) et stockés immédiatement au congélateur/réfrigérateur dans des conditions plus protectrices que celles recommandées par les PMR, de préférence à une température inférieure à zéro. Les solutions mères doivent également être conservées dans des récipients en verre à couvercle hermétique ou dans tout autre type de récipient approprié, comme spécifié par le PMR. Les conditions de stockage doivent être surveillées, contrôlées et enregistrées à l'aide d'un équipement calibré approprié. Il convient d'éviter d'exposer la verrerie à des températures élevées.

5 Protocole analytique pour le suivi de la stabilité et de la pureté des matériaux de référence des pesticides et des solutions mères individuelles

Trois approches analytiques peuvent être envisagées pour assurer le suivi de la stabilité et la pureté des MR individuels, des solutions mères de MR et des solutions étalons de pesticides mélangés à des MR en vue de prolonger leur utilisation au-delà de la date de péremption, pour autant que leur pureté soit jugée acceptable.

Dans l'approche 1, la stabilité des nouveaux (ou non périmés) et des anciens (ou périmés) MR est déterminée simultanément. Les comparaisons de la surface des pics sont fondées sur les valeurs moyennes obtenues lors d'essais répétés, ce qui atténue les autres sources de variation de la réponse de l'instrument. Il est également possible d'utiliser un étalon interne (IS) pour comparer le rapport des surfaces de pic des nouveaux (ou non périmés) et des anciens (ou périmés) MR. Si l'écart (en surface de pic) après la date limite indiquée par le PMR se situe à $\pm 10\%$, ou si l'écart du rapport de surface de pic se situe à $\pm 10\%$, l'analyte dans l'ancien (ou périmé) MR est considéré comme étant à un niveau acceptable et peut donc continuer à être utilisé comme un MR valide. Pour les étalons purs et les solutions mères, le suivi de la stabilité et de la pureté peut être poursuivi régulièrement jusqu'à un maximum de 10 ans (SANTÉ)⁵ à condition que l'écart de pureté par rapport au PMR original reste acceptable. Dans ce cas, un nouveau MR (ou un MR non expiré) est nécessaire pendant toute la période de comparaison. L'approche 1 s'applique aux étalons purs individuels et aux solutions mères correspondantes.

Dans l'approche 2, chaque fois qu'un nouveau MR (ou non périmé) est acheté par un laboratoire, sa pureté est contrôlée périodiquement avant et après l'expiration en utilisant les mêmes conditions analytiques que celles mentionnées dans le document relatif au matériau de référence. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'acquérir de nouveaux MR (ou des MR non périmés). Un IS non périmé d'un MR de pesticide, approprié pour la méthode, est utilisé pour tenir compte de tout changement dans la réponse de l'équipement. Étant donné que l'analyte est dopé avec l'IS, la sélection de l'IS doit être basée sur une expérience antérieure qui montre une bonne stabilité pendant la durée de stockage prévue. L'IS ne doit pas être susceptible de se dégrader chimiquement, doit être insensible aux facteurs externes tels que la lumière et l'humidité, doit être chimiquement différent de l'analyte et ne doit pas interférer avec la mesure de l'analyte testé. Cette approche ne s'applique qu'aux matériaux de référence purs accompagnés de documents relatifs aux matériaux de référence.

Dans l'approche 3, trois méthodes différentes ont été proposées pour contrôler la pureté des solutions étalons mixtes de pesticides. Dans la méthode 3.1, les comparaisons de la surface des pics de chaque pesticide MR dans un mélange neuf (ou non périmé) et ancien (ou périmé) sont basées sur la moyenne des valeurs obtenues lors d'essais répétés, ce qui atténue les autres sources de variation de la réponse de l'instrument en calculant la moyenne des valeurs des mesures répétées. Dans la méthode 3.2, un IS peut être utilisé pour comparer le rapport des surfaces de pic de chaque pesticide MR dans le mélange neuf (ou non périmé) et dans le mélange ancien (ou périmé). Si l'écart (en surface de pic) après expiration se situe à $\pm 10\%$ (méthode 3.1) ou si l'écart du rapport de surface de pic se situe à $\pm 10\%$ (méthode 3.2), pour chaque MR pesticide dans le mélange, l'analyte dans le MR est considéré comme étant à un niveau acceptable et peut donc continuer à être utilisé en tant que MR valide. Dans la méthode 3.3, lorsqu'un laboratoire acquiert un nouvel étalon mixte de pesticide (ou un étalon non périmé) à partir d'un PMR, la stabilité de son signal doit être contrôlée périodiquement avant et après la date de péremption, dans des conditions d'analyse aussi proches que possible de celles indiquées dans la documentation relative au matériau de référence. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'acquérir un nouvel étalon mixte de pesticide (ou un étalon non périmé) à partir d'un PMR. Au lieu de cela, un IS non périmé, correspondant à n'importe quel pesticide MR approprié pour la méthode, est utilisé pour compenser les variations possibles de la réponse instrumentale. Dans cette procédure, la surface du pic de l'analyte (ou alternativement, le rapport de la surface du pic) pour chaque

pesticide dans le mélange est tracée en fonction du temps de stockage. Ensuite, une analyse de régression linéaire est appliquée pour évaluer la présence de changements significatifs dans la surface de l'analyte (ou le rapport des surfaces), conformément à l'approche classique de l'étude de stabilité établie dans la norme ISO 33405⁴. Si l'analyse de régression détermine que les données ne présentent pas de tendance linéaire (pente proche de zéro), l'analyte contenu dans le MR est considéré comme acceptable et peut continuer à être utilisé comme matériau de référence. Si l'un des composants ne répond pas au critère de $\pm 10\%$, la solution étalon mixte de pesticide ne peut pas être utilisée comme MR. Toutefois, il convient de noter que seules des publications limitées sur le comportement des pesticides dans les mélanges au cours d'un stockage à long terme sont disponibles à l'heure actuelle et qu'il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on propose de prolonger la durée de vie d'un mélange de MR périmé. Les mélanges étalons de pesticides doivent être utilisés pendant une période limitée et la stabilité des analytes qu'ils contiennent doit être démontrée dans des conditions reflétant leur utilisation de routine.

5.1 Approche 1: comparaison de la stabilité des anciens (ou périmés) et des nouveaux (ou non périmés) étalons de référence de pesticides (applicable aux étalons purs de matériaux de référence et aux solutions mères correspondantes)

- Préparer une solution mère fraîche de l'ancien (ou du périmé) et du nouveau (ou du non périmé) étalon MR de la concentration appropriée en fonction de la réponse du MR dans le détecteur. En général, pour la CLHPⁱ -DADⁱⁱ /GCⁱⁱⁱ, -FID^{iv} une bonne réponse est obtenue entre 5 mg L⁻¹ et 100 mg L⁻¹. Pour la GC-MS à quadripôle unique^v ou la LC^{vi}-MS, ou d'autres méthodes de spectrométrie de masse, la concentration appropriée est généralement comprise entre 0,5 et 5 mg L⁻¹, tandis que pour la GC-MS/MS à quadripôle triple ou la LC-MS/MS, une concentration de 0,1 à 0,5 mg L⁻¹ ou moins peut être plus appropriée pour éviter la saturation du signal.
- Analyser la solution standard de l'ancienne (ou périmée) et de la nouvelle (ou non périmée) MR sur un instrument approprié (HPLC-DAD, HPLC-UV^{vii}, GC-FID, LC-MS ou GC-MS, LC-MS/MS, GC-MS/MS, ou qNMR^{viii} ou autres méthodes de spectrométrie de masse) et enregistrer la surface des pics. L'une ou l'autre des deux méthodes décrites ci-dessous peut être utilisée.
- Méthode 1.1 (comparaison de la surface des pics): Injecter dans l'instrument des solutions étalons des anciens (ou périmés) et des nouveaux (ou non périmés) MR individuels préparés à partir de la solution mère à la même concentration et enregistrer la surface du pic. Il est recommandé que la séquence d'injection contienne au moins cinq répétitions des étalons anciens (ou périmés) et nouveaux (ou non périmés) et qu'elle soit alternée afin de minimiser l'impact de la dérive de la réponse du signal au cours de la mesure. Calculer la valeur moyenne de la surface du pic pour l'étalon ancien (ou périmé) et l'étalon nouveau (ou non périmé) des cinq répétitions. Le pourcentage de l'écart-type relatif (ETR) des mesures répétées doit être $\leq \pm 10\%$. Calculer l'écart en pourcentage de la surface moyenne des pics des solutions étalons anciennes (ou périmées) et nouvelles (ou non périmées) à l'aide de la formule ci-dessous. La valeur moyenne de la solution nouvelle (ou non périmée) est considérée comme étant égale à 100 % et sert également de base au calcul de la différence en pourcentage.

$$\% \text{ écart} = \frac{|(\text{Aire de pic moyenne pour l'ancien étalon (ou l'étalon périmé)} - \text{Aire maximale moyenne pour la nouvelle norme (ou la norme non expirée)})|}{\text{Aire maximale moyenne pour un nouvel étalon (ou un étalon non périmé)}} \times 100$$

- Chromatographie liquide à haute performance
- Détection par barrettes de diodes
- Chromatographie en phase gazeuse
- Détecteur à ionisation de flamme
- Spectrométrie de masse
- Chromatographie liquide
- Spectroscopie ultraviolette
- Résonance magnétique nucléaire quantitative

- d) Méthode 1.2 (comparaison du rapport des surfaces de pic) : Ajouter une autre substance active (inerte et non périmée) en tant que substance active dans les solutions étalons de l'ancienne (ou périmée) et de la nouvelle (ou non périmée) substance active préparée à partir de la solution mère à la même concentration. Injecter les solutions et enregistrer la surface du pic du MR et de l'IS, effectuer un minimum de cinq mesures répétées des étalons anciens (ou périmés) et nouveaux (ou non périmés) qui doivent être alternés pour minimiser l'impact de la dérive de la réponse du signal au cours de la mesure, et calculer le rapport moyen de la surface du MR à la surface de l'IS pour les MR anciens (ou périmés) et nouveaux (ou non périmés) avec un %ETR ≤ 10 %. Le pic IS doit avoir une abondance similaire à celle du MR vérifié et ne doit pas interférer avec l'analyse du MR cible en termes de temps de rétention ou de poids moléculaire (m/z). Calculer le pourcentage d'écart à l'aide de la formule ci-dessous:

$$\% \text{ écart} = \frac{[(\text{Rapport moyen entre la surface maximale de l'ancien (ou périmé) et l'étalon interne}) - \text{Rapport moyen des aires de pic du nouveau (ou non expiré) et de l'étalon interne.}]}{\text{Rapport moyen entre la surface maximale du nouveau (ou non expiré) et l'étalon interne}} \times 100$$

- e) Si le pourcentage d'écart (obtenu par la méthode 1.1 ou la méthode 1.2 ci-dessus) présente un écart $\leq \pm 10$ %, l'ancien étalon (ou l'étalon périmé) peut être considéré comme pouvant continuer à être utilisé.
- f) L'ancien étalon (ou l'étalon périmé) doit être comparé au nouvel étalon (ou à l'étalon non périmé) à intervalles réguliers, au moins une fois par an, pour autant que les conditions de stockage recommandées soient maintenues.
- g) Pour assurer le suivi de la stabilité de la matière première au fil du temps, il est possible de tracer un graphique du pourcentage de déviation en fonction de la durée du suivi, ce qui permet d'identifier la déviation de la stabilité de la matière première au fil du temps.

5.2 Approche 2: vérification de la pureté des étalons purs de matériaux de référence de pesticides au cours d'un stockage prolongé (ne convient pas pour la vérification des solutions mères)

- a) Pour vérifier la pureté du MR, un essai chromatographique doit être réalisé, de préférence selon les conditions analytiques mentionnées dans le document relatif au matériau de référence par le PMR, avec la capacité de résoudre et de détecter les analytes cibles à l'écart de toutes les impuretés potentielles. S'il n'est pas possible de respecter les conditions exactes du PMR, les écarts doivent être documentés et justifiés. En outre, si l'écart provient de l'utilisation d'une technique différente, le laboratoire doit garantir que cette technique a une sensibilité et une spécificité équivalentes ou supérieures. La pureté du MR est vérifiée en comparant la pureté (en termes de pourcentage de surface de pic) obtenue par l'analyse avec la pureté mentionnée dans le document du matériau de référence.
- b) Préparer une solution mère fraîche d'étalons neufs (ou non périmés) de MR et d'IS (un autre MR non périmé) de concentration appropriée dans un solvant adéquat. La solution IS doit être préparée dans le même solvant que la solution mère afin de tenir compte de toute interférence de fond éventuelle. La concentration appropriée dépendra de la réponse du MR en utilisant la méthode de détection sélectionnée (voir le paragraphe 27 de l'Approche 1 pour les gammes de concentration suggérées).

- c) Préparer la solution standard du MR à partir de la solution mère et l'analyser à l'aide de l'instrument (HPLC-DAD, HPLC-UV, GC-FID, LC-MS, GC-MS ou autres méthodes de spectrométrie de masse en mode de balayage complet, ou qNMR) conformément aux conditions analytiques mentionnées dans le document relatif au matériau de référence. Le pourcentage de la surface du pic obtenu par le logiciel de l'instrument est enregistré comme pureté. Injecter au préalable une solution à blanc du même solvant que celui dans lequel la solution mère est préparée afin de vérifier toute interférence de fond éventuelle. Un minimum de cinq mesures répétées doit être effectué pour obtenir une valeur moyenne de pureté, et le pourcentage ETR des mesures répétées doit être ≤ 10 %. L'instrument doit être étalonné conformément aux procédures et aux critères recommandés par le fabricant.
- d) Comparez la valeur moyenne de la pureté vérifiée (pourcentage de pureté) obtenue lors de l'analyse en laboratoire avec la valeur de référence de la pureté indiquée dans le document relatif au matériau de référence. La valeur certifiée (valeur de référence) figurant dans le document relatif au matériau de référence est considérée comme la valeur de référence de la pureté lors du calcul de l'écart en pourcentage de la pureté.

L'écart en pourcentage de pureté est calculé comme suit :

$$\% \text{ écart} = \frac{|(\text{Pourcentage moyen de la surface du pic de la norme pure} - \% \text{ Valeur de référence de pureté})|}{\% \text{ Valeur de référence de pureté}} \times 100$$

- e) Pour déterminer les changements dans la réponse de l'équipement avec le temps, ajouter la solution d'un IS non périmé de la même concentration que le MR dans la solution standard de MR. Injecter la solution et enregistrer la surface du pic du MR et de l'IS et calculer le rapport moyen entre la surface du MR et la surface de l'IS. Le pic de l'IS doit avoir une abondance similaire à celle du MR à vérifier et ne doit pas interférer avec l'analyse du MR cible en termes de temps de rétention ou de poids moléculaire (m/z). Le suivi du signal du MR par rapport à l'IS permet de prendre en compte les signaux qui peuvent ne pas être visibles mais qui contribuent à la part en pourcentage de l'analyte sur la surface additionnée du chromatogramme.
- f) Répéter la même procédure à intervalles réguliers, au moins une fois par an, en utilisant une solution fraîchement préparée du MR et la comparer avec la solution fraîchement préparée de l'IS non périmée, en particulier avant et après la date limite du MR, afin de contrôler sa stabilité et sa pureté au cours d'un stockage prolongé et d'obtenir l'écart en pourcentage dans le rapport de la surface des pics.

$$\% \text{ écart} = \frac{|(\text{Rapport moyen des aires maximales de RM après expiration et IS} - \text{Rapport moyen entre les aires maximales de RM avant expiration et d'IS})|}{\text{Rapport moyen entre les aires maximales de RM avant expiration et d'IS}} \times 100$$

- g) Après la date limite du MR indiquée dans son PMR, si la valeur moyenne du pourcentage de pureté en termes de pourcentage de surface de pic obtenue pour le MR et la valeur de référence (telle qu'obtenue à partir du document relatif au matériau de référence) ne diffère pas de plus de ± 10 % (l'écart en pourcentage est inférieur ou égal à ± 10 %) dans l'approche 1 ou si l'écart (pourcentage) dans le rapport de la surface de pic pour le MR par rapport à l'IS est $\leq \pm 10$ % dans l'approche 2, le MR peut être considérée comme apte à continuer d'être utilisée en tant que MR valide dans le laboratoire.

5.3 Approche 3: vérification de la stabilité des solutions étalons mixtes de pesticides au cours d'un stockage prolongé.

- a) Pour les méthodes 3.1 et 3.2, préparer une solution mère fraîche / solution de travail de la nouvelle (ou non périmée) et de l'ancienne (ou périmée) solution étalon mixte de pesticide à une concentration appropriée dans un solvant adéquat. La concentration appropriée dépendra de la réponse du MR en utilisant la méthode de détection sélectionnée (voir le paragraphe 27 de l'Approche 1 pour les gammes de concentration suggérées).
- b) Dans les méthodes 3.1 et 3.2, analyser la solution étalon du mélange de pesticides ancien (ou périmé) et nouveau (ou non périmé) sur un instrument approprié (CG ou CL avec des détecteurs de spécificité appropriée, y compris CG-SM/CG-SM en balayage complet, CG-SM/SM-CL en mode MRM ou d'autres méthodes de spectrométrie de masse ou RMNQ) conformément aux conditions d'analyse mentionnées dans le document relatif au matériel de référence et enregistrer la surface du pic. La méthode 3.1 ou 3.2 décrite ci-dessous peut être utilisée.
- c) Méthode 3.1 (comparaison de la surface des pics): Injecter dans l'instrument des solutions étalons de l'ancienne (ou périmée) et de la nouvelle (ou non périmée) solution étalon mixte de pesticide préparée à partir de la solution mère à la même concentration et enregistrer la surface du pic de chaque pesticide MR dans la solution étalon mixte de pesticide. Il est recommandé que la séquence d'injection contienne au moins cinq répétitions d'étalons nouveaux (ou non périmés) et anciens (ou périmés) et qu'elle soit alternée afin de minimiser la dérive de la réponse du signal au cours de la mesure. Calculer la valeur moyenne de la surface du pic des cinq répétitions pour l'ancien (ou périmé) et le nouveau (ou non périmé) étalon. Le même calcul sera effectué pour tous les MR de pesticides dans les solutions étalons de pesticides mélangés. Le pourcentage de ETR des mesures répétées doit être ≤ 10 %. Calculer l'écart en pourcentage de la surface moyenne des pics de chaque MR de pesticide dans les anciennes (ou périmées) et les nouvelles (ou non périmées) solutions étalons mixtes de pesticides à l'aide de la formule ci-dessous:

$$\begin{aligned} & \% \text{ écart (pour chaque pesticide RM)} \\ & = \frac{|(\text{Aire maximale moyenne pour l'étalon ancien (ou périmé)} - \text{Aire maximale moyenne pour un étalon neuf (ou non périmé)})|}{\text{Aire maximale moyenne pour un nouvel étalon (ou un étalon non périmé)}} \times 100 \end{aligned}$$

- d) Méthode 3.2 (comparaison du rapport des surfaces de pic): Ajouter un MR différent (inerte et non périmé) en tant qu'IS dans la solution étalon de l'ancien (ou du périmé) et du nouveau (ou du non périmé) mélange de solutions étalons de pesticides préparées à partir de la solution mère à la même concentration. Injecter les solutions et enregistrer la surface du pic de chaque pesticide MR dans les solutions étalons mixtes de pesticides anciennes (ou périmées) et nouvelles (ou non périmées) ainsi que dans l'IS en effectuant un minimum de cinq mesures répétées avec un pourcentage de ETR ≤ 10 %. Calculer le rapport moyen entre la surface de chaque pesticide MR dans les anciennes (ou périmées) et les nouvelles (ou non périmées) solutions étalons mixtes de pesticides et l'IS. Le pic de l'IS doit avoir une abondance similaire à celle du MR à vérifier et ne doit pas interférer avec l'analyse du MR cible en termes de temps de rétention ou de poids moléculaire (m/z). Calculer l'écart en pourcentage de chaque MR de pesticide dans le mélange à l'aide de la formule ci-dessous :

$$\begin{aligned} & \% \text{ écart (pour chaque pesticide RM)} \\ & = \frac{|(\text{Aire maximale moyenne pour l'étalon ancien (ou périmé)} - \text{Rapport moyen des aires de pic du nouveau (ou non expiré) et de l'étalon interne})|}{\text{Rapport moyen des aires de pic du nouveau (ou non expiré) et de l'étalon interne}} \times 100 \end{aligned}$$

- e) Si chaque MR de pesticide dans le mélange (tel qu'obtenu par la méthode 3.1 ou la méthode 3.2 ci-dessus) présente un écart de $\leq \pm 10\%$ par rapport au document relatif au matériau de référence fourni par le PMR, la solution étalon mixte de pesticide ancienne (ou périmée) peut être considérée comme apte à continuer d'être utilisée. Si l'un des MR du mélange (obtenu par la méthode 3.1 ou la méthode 3.2 ci-dessus) présente un écart de $> \pm 10\%$ par rapport au document sur le matériau de référence fourni par le PMR, la solution étalon mixte de pesticide ancienne (ou périmée) ne peut plus être utilisée pour la quantification des pesticides ne répondant pas aux critères requis.
- f) Méthode 3.3: Préparer une nouvelle solution de mélange d'étalons de pesticides à partir du MR non périmé et d'un IS (un autre MR non périmé), à une concentration appropriée dans un solvant approprié. La concentration appropriée dépendra de la réponse du MR dans le détecteur. Analyser la solution étalon mixte de pesticide, préparée à une concentration appropriée à partir de la solution mère, sur un instrument approprié comme décrit à l'alinéa b), dans des conditions d'analyse aussi proches que possible de celles établies dans le document relatif au matériau de référence. Effectuer au moins cinq mesures répétées afin d'obtenir une valeur moyenne du rapport entre la surface MR et la surface IS pour chaque composant individuel. Pour vérifier la reproductibilité des mesures, le pourcentage de ETR des répliquats doit être $\leq 10\%$. Répéter la même procédure à intervalles réguliers, au moins deux fois par an, en utilisant une nouvelle solution d'étalons de pesticides mélangés, en particulier avant et après la date de péremption, afin de contrôler sa stabilité et sa pureté pendant le stockage à long terme. Lorsque la date limite du MR est atteinte, répéter la procédure et préparer un graphique de la surface ou du rapport de surface de chaque composant en fonction du temps. Après avoir obtenu les données, effectuez une analyse de régression linéaire pour déterminer si le modèle s'ajuste correctement aux données obtenues conformément à l'approche classique de l'étude de stabilité établie dans la norme ISO 33405⁴. Si l'analyse de régression indique que les données ne présentent pas de tendance linéaire (coefficient de détermination $R^2 < 0,8$, valeur $p > 0,05$) et que la pente est proche de zéro, on peut conclure que le temps de stockage n'a pas contribué à modifier la réponse obtenue. Par conséquent, le MR peut être considérée comme adaptée à une utilisation continue en laboratoire.
- g) Le suivi de la stabilité de la solution étalon mixte de pesticide est effectué à intervalles réguliers, au moins deux fois par an, pour autant que les conditions de stockage recommandées soient maintenues.
- h) Pour assurer le suivi de la stabilité de la solution étalon mixte de pesticides au fil du temps, une représentation graphique de l'écart en pourcentage en fonction de la durée du suivi peut aider à identifier et à prévoir l'écart de stabilité dans le temps.

ANNEXE

Définitions

Matériau de référence certifié (MRC): Matériau de référence (MR) caractérisé par une procédure métrologique valide pour une ou plusieurs propriétés spécifiées, accompagné d'un certificat de MR qui fournit la valeur de la propriété spécifiée, son incertitude associée et une déclaration de traçabilité métrologique.

Étalon interne (EI): Une substance chimique ajoutée en quantité connue aux échantillons et/ou aux étalons dans l'analyse chimique, y compris le blanc et les étalons d'étalonnage. Cette substance peut ensuite être utilisée pour l'étalonnage en traçant le rapport entre le signal de l'analyte et le signal de l'étalon interne en fonction des concentrations. Ce rapport pour les échantillons est ensuite utilisé pour obtenir les concentrations de l'analyte. L'étalon interne utilisé doit fournir un signal similaire au signal de l'analyte dans la plupart des cas, mais suffisamment différent pour que les deux signaux puissent être facilement distingués l'un de l'autre.

Solution étalon de pesticide mixte: Étalon de référence de pesticide contenant plusieurs composés, obtenu auprès d'un producteur de matériaux de référence (PMR) accrédité conformément à la norme ISO 17034³, ou mélange d'étalons de pesticides préparé par le laboratoire à partir de MR individuels obtenus auprès de PMR afin de garantir la traçabilité analytique ou d'un institut national de métrologie reconnu par les pairs ou désigné par les pays.

Document sur le matériau de référence: Un document qui fournit les informations pertinentes sur la pureté certifiée, la concentration, la date limite et l'incertitude de mesure d'un MR, qui est conforme aux exigences des normes ISO 17034³ et ISO 33401¹. Les documents relatifs aux matériaux de référence peuvent se présenter sous la forme d'une fiche d'information sur le produit ou d'un certificat d'analyse (CoA).

Pureté: Caractéristique d'un matériau de référence qui indique la proportion du composant d'intérêt déclaré par rapport à la substance totale. La pureté est généralement exprimée en pourcentage et doit être prise en compte lors de la préparation des solutions étalons.

Matériau de contrôle de la qualité (MCQ): Matériau de référence utilisé pour le contrôle de la qualité d'une mesure.

Matériau de référence (MR): Matériau suffisamment homogène et stable en ce qui concerne une ou plusieurs propriétés spécifiées, dont il a été établi qu'il est adapté à l'utilisation prévue dans un processus de mesure.

Producteur de matériaux de référence (PMR): organisme (organisation ou entreprise, publique ou privée) entièrement responsable de la planification et de la gestion du projet, de l'attribution et de la décision concernant les valeurs des propriétés et les incertitudes pertinentes, de l'autorisation des valeurs des propriétés et de la délivrance d'un certificat de matériau de référence ou d'autres déclarations pour les matériaux de référence qu'il produit.

Écart-type relatif (%ETR): il est exprimé par l'écart-type de l'échantillon divisé par la moyenne de l'échantillon multipliée par 100.

Stabilité: Caractéristique d'un matériau de référence, lorsqu'il est stocké dans des conditions spécifiées, de maintenir une valeur de propriété spécifiée dans des limites spécifiées pendant une période de temps spécifiée.

Solution étalon: Solution chimique dont la concentration est connue avec précision. Les solutions étalons sont généralement préparées en dissolvant un soluté de masse connue dans un solvant jusqu'à un volume précis ou en diluant une solution de concentration connue avec davantage de solvant.

Solution mère: Solution d'un matériau de référence ou d'un étalon de forte concentration à partir de laquelle des dilutions appropriées peuvent être effectuées au moment de l'utilisation.

Traçabilité: Traçabilité métrologique, propriété d'un résultat de mesure permettant de le relier à une référence par une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages, chacun contribuant à l'incertitude de mesure.

Incertitude: incertitude de mesure, paramètre non négatif caractérisant la dispersion des valeurs quantitatives attribuées à un mesurande, sur la base des informations utilisées.

Textes cités dans le document

- 1 Organisation internationale de normalisation (ISO). 2024. *Reference materials – Contents of certificates, labels and accompanying documentation* (Matériaux de référence — Contenu des certificats, des étiquettes et de la documentation d'accompagnement). ISO 33401. <https://www.iso.org/standard/84222.html>
- 2 ISO/Commission Électrotechnique Internationale (IEC). 2017. *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais). ISO/IEC 17025. <https://www.iso.org/standard/66912.html>
- 3 ISO. 2016. *General requirements for the competence of reference material producers* (Exigences générales pour la compétence des producteurs de matériaux de référence). ISO 17034. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:17034:ed-1:v1:en>
- 4 ISO. 2024. *Reference Materials- Approaches for characterization and assessment of homogeneity and stability* (Matériaux de référence — Approches pour la caractérisation et l'évaluation de l'homogénéité et la stabilité). ISO 33405:2024. <https://www.iso.org/standard/84226.html>
- 5 Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission européenne. 2021. *Analytical Quality Control and Method Validation Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed* (Procédures de contrôle de la qualité analytique et de validation des méthodes pour l'analyse des résidus de pesticides dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux). SANTE/11312/2021 V2, entrée en vigueur le 01/01/2024. https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/SANTE-11312_2021-V2.pdf

Codex Alimentarius

Recueil de normes alimentaires internationales élaborées dans le but de protéger la santé des consommateurs et d'assurer des pratiques loyales dans le commerce alimentaire. Les normes du Codex sont adoptées par la Commission du Codex Alimentarius, organisme intergouvernemental composé de 189 membres, créé par la FAO et l'OMS. Ces normes sont reconnues par l'Organisation mondiale du commerce comme la référence en matière de sécurité sanitaire des aliments commercialisés à l'échelle internationale.

Secrétariat du Codex Alimentarius
Contacts

codex@fao.org
codexalimentarius.org
x.com/FAOWHOCodex
youtube.com/@UNFAO

Organisation des Nations Unies pour
l'alimentation et l'agriculture
Rome (Italie)

FAO et OMS. 2026. *Directives pour le suivi de la pureté et de la stabilité des matériaux de référence de pesticides et des solutions mères apparentées pendant un stockage prolongé*. Directive du Codex Alimentarius, No. CXG 106-2025. Commission du Codex Alimentarius. Rome. <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/ce0122en>

Les appellations employées dans ce produit d'information et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) aucune prise de position quant au statut juridique ou au stade de développement des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.



Certains droits réservés. Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution-Utilisation non commerciale 4.0 International ([CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)).